

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Importância das características  
farmacotécnicas na preparação de formas  
farmacêuticas sólidas**

**Bernardo Francisco Mendes Lameiras**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2019**

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Importância das características  
farmacotécnicas na preparação de formas  
farmacêuticas sólidas**

**Bernardo Francisco Mendes Lameiras**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutor Paulo José Pinto Salústio, Professor Auxiliar**

**2019**

# Resumo

As características farmacotécnicas encontram-se entre as características mais importantes, juntamente com as características físico-químicas, na pré-formulação de formas farmacêuticas sólidas. Sendo as formas farmacêuticas sólidas as mais utilizadas em terapia, é necessário tirar o maior partido destas características para obter o melhor medicamento possível com qualidade, segurança e eficácia. Neste contexto, esta revisão bibliográfica teve como objetivo juntar a maior quantidade de informação possível de forma a ter conhecimento de todas as técnicas existentes. Desde as técnicas mais clássicas, como é o caso da classificação granulométrica através da tamisação, a medição do volume aparente e volume batido (Índice de compressibilidade), a medição do ângulo de repouso, algumas técnicas menos convencionais como é o caso da medição do ângulo de avalanche até aos métodos mais recentes (célula de corte) são encontrados na literatura. Com os estudos recolhidos foi possível compreender o papel crucial das características farmacotécnicas na caracterização dos pós, através dos quais é possível prever o seu escoamento e compressibilidade. Partículas de pós demasiado grandes e demasiado pequenas irão criar problemas no escoamento e na compressão. Já a sua forma também pode influenciar estes valores. Processos de revestimento e alisamento da superfície de partículas de pós também são realizados para melhorar estas características. Desta forma, este trabalho demonstra a importância das características farmacotécnicas na produção de formas farmacêuticas sólidas realizada pela Indústria Farmacêutica.

**Palavras-chave:** Pós; Escoamento; Compressibilidade; Tamisação.

# Abstract

Pharmacotechnical characteristics are among the most important characteristics, along with physicochemical characteristics in the pre-formulation of solid dosage forms. With solid dosage forms being the most widely used in therapy, it is necessary to make the most of these characteristics to obtain the best possible product with quality, safety and efficacy. In this context this review aimed to gather as much information as possible in order to have knowledge of all existing techniques. In addition to the classical techniques that include particle size distribution by sieving, apparent and tapped volume (Compressibility index), angle of repose measurement and avalanche angle measurement, there are also more current techniques such as shear cell determination described in the literature. With the studies collected it was possible to understand the crucial role of the pharmacotechnical characteristics in the characterization of powders through which it is possible to predict their flow and compressibility. Too large and too small powder particles will have some compression and flow problems. On the other hand, particles' shape can also influence these values. Surface coating and smoothing processes of powder particles are also performed to improve these characteristics. Thus, this work demonstrates the importance of pharmacotechnical characteristics in the pharmaceutical dosage forms production carried out in the Pharmaceutical Industry.

**Keywords:** Powder; Flow; Compressibility; Sieving

## **Agradecimentos**

Quero desde já agradecer aos meus pais e família pelo apoio e preocupação nestes seis anos de faculdade, e por todos os momentos mais difíceis que me ajudaram a superar.

Também aos meus amigos, por estarem sempre presentes e por toda ajuda que proporcionaram.

Um obrigado, também, ao Professor Paulo Salústio pelas dicas e orientações prestadas na realização deste trabalho. De outra forma, não teria sido possível.

# Abreviaturas

BER - *bed expansion ratio* ou razão de expansão de leito

DEM – método de elemento discreto

IC – Índice de Compressibilidade

RH – Razão de Hausner

# Índice

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2. CARACTERÍSTICAS FARMACOTÉCNICAS .....</b>	<b>10</b>
<i>1.2.1. Classificação granulométrica dos pós por tamisação .....</i>	<i>10</i>
<i>1.2.2. Superfície específica .....</i>	<i>11</i>
<i>1.2.3. Volume aparente .....</i>	<i>12</i>
<i>1.2.3.1. Índice de compressibilidade e Razão de Hausner .....</i>	<i>12</i>
<i>1.2.4. Escoamento .....</i>	<i>13</i>
<i>1.2.4.1. Ângulo de repouso .....</i>	<i>14</i>
<i>1.2.4.2. Escoamento através de um orifício .....</i>	<i>15</i>
<i>1.2.4.3. Célula de escoamento (ou de corte) .....</i>	<i>15</i>
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>17</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>17</b>
<b>4. CARACTERÍSTICAS FARMACOTÉCNICAS .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1. CLASSIFICAÇÃO GRANULOMÉTRICA ATRAVÉS DA TAMISAÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2. VOLUME APARENTE .....</b>	<b>21</b>
<b>4.3. ESCOAMENTO DE PÓS .....</b>	<b>23</b>
<i>4.3.1. Ângulo de repouso, Razão de Hausner e Índice de Compressibilidade ...</i>	<i>23</i>
<i>4.3.2. Ângulo de avalanche .....</i>	<i>25</i>
<i>4.3.3. Célula de escoamento .....</i>	<i>27</i>
<i>4.3.4. Escoamento por orifício .....</i>	<i>27</i>
<i>4.3.5. Outros métodos .....</i>	<i>29</i>
<i>4.3.6. Outros parâmetros .....</i>	<i>31</i>
<b>5. CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>32</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Relação da dureza com a força aplicada, dependendo do tamanho dos grânulos.....	18
<b>Figura 2.</b> Relação do tempo de desagregação com a força aplicada, dependendo do tamanho dos grânulos.....	19
<b>Figura 3.</b> Comportamento dos vários tipos de partículas ao atravessar as malhas.....	20
<b>Figura 4.</b> Comportamento das partículas de tamanho superior à malha durante a tamisação.....	21
<b>Figura 5.</b> Comparação da compressibilidade das lactoses.....	22
<b>Figura 6.</b> Comparação de ângulos de repouso de misturas de pós diferentes.....	24
<b>Figura 7.</b> Esquematização do ângulo de avalanche.....	25
<b>Figura 8.</b> Resultados do cálculo de ângulo de avalanche.....	26
<b>Figura 9.</b> Resultados do cálculo de ângulo de repouso.....	26
<b>Figura 10.</b> Valores de compressão obtidos na célula de escoamento.....	27
<b>Figura 11.</b> Vários tipos de lactose utilizadas em estudo.....	29
<b>Figura 12.</b> Esquema do método desenvolvido pelos autores.....	30
<b>Figura 13.</b> Relação da taxa de escoamento com os ciclos de revestimento.....	30

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Escala da capacidade de escoamento.....	13
<b>Tabela 2.</b> Classificação do escoamento com base no ângulo de repouso.....	14
<b>Tabela 3.</b> Relação entre a forma das partículas e o tempo da sua tamisação.....	19
<b>Tabela 4.</b> Relação entre o tipo de partículas e o escoamento.....	29

## Índice de Equações

<b>Equação 1.</b> Índice de compressibilidade.....	12
<b>Equação 2.</b> Razão de Hausner.....	12
<b>Equação 3.</b> Ângulo de repouso.....	15



# 1. Introdução

As formas farmacêuticas mais utilizadas na terapêutica humana e animal são as formas de dosagem sólidas. A forma farmacêutica é definida como sendo “o estado final que as substâncias medicinais apresentam depois de submetidas a uma ou mais operações farmacêuticas executadas com o fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico possível” [1]. Estas formas de dosagem compreendem os comprimidos (não revestidos, revestidos, efervescentes, solúveis, dispersíveis, orodispersíveis, gastrorresistentes ou ainda de libertação modificada), os pós, os *pellets*, e as cápsulas [2]. Estes apresentam várias vantagens: são constituídos por doses unitárias, permitindo assim a administração de uma dose exata de fármaco, conseguem mascarar o sabor, apresentam boa estabilidade físico-química dos seus componentes, podem ser autoadministrados, têm facilidade de manipulação e deglutição, incentivam a uma boa adesão à terapêutica e ainda permitem a produção em grande escala sem muitos constrangimentos. Por outro lado, e como todas as formas farmacêuticas existentes, também têm algumas desvantagens: nomeadamente a dificuldade de se conseguir a completa biodisponibilidade do fármaco, a existência de problemas na compressão para a obtenção de comprimidos coesos formulados com fármacos amorfos ou floculentos e ainda a utilização de fármacos que são dificilmente molháveis, que tendo perfis de dissolução desfavoráveis e sendo usados em doses elevadas, podem tornar a formulação difícil [3–5].

Para se alcançar o medicamento (especialidade farmacêutica e manipulados) é necessário a existência de matérias-primas (fármacos e excipientes) para além de todo o suporte estrutural imprescindível à produção do mesmo (como as instalações, equipamento e pessoal).

A via oral para a administração de qualquer forma farmacêutica é a mais divulgada e mais utilizada, exceto em casos em que a via injetável é imprescindível, por exemplo na terapia insulínica, ou em situações em que o doente se encontra em coma ou impossibilitado de deglutir. Cerca de 90% de todos os fármacos usados em terapia para ação sistémica são administrados por via oral [3]. Estes fármacos são, na sua maioria, administrados em formulações sólidas [4].

Estas formulações sólidas são consideradas como a primeira opção de utilização quando se recorre à prescrição médica devido às vantagens que lhes estão inerentes em relação a outras formas farmacêuticas. Para a produção dos mesmos, temos de ter em linha de conta certas características, tanto físicas e químicas como farmacotécnicas, dos componentes

envolvidos na sua produção. Estas características vão-se refletir tanto na substância ativa como em todos os excipientes utilizados.

## **1.1. Características físico-químicas**

Aquando da pré-formulação de um medicamento, é necessário tomar conhecimento das propriedades da substância que estamos a tratar e de que forma as suas características vão alterar as propriedades do fármaco. Desta forma, para se fazer a preparação de qualquer forma farmacêutica sólida, esta carece de análises preliminares para que todo o processo da sua produção decorra nas melhores condições.

Um dos pontos que tem de ser estudado são as características físico-químicas. Entre outros, o estudo da solubilidade e do pKa.

Os estudos da solubilidade na pré-formulação incidem sobre o sistema fármaco-solvente que se vai utilizar para a administração posterior do fármaco. A determinação do perfil de solubilidade é uma das bases para a formulação. Os seus resultados preliminares irão permitir identificar alguns candidatos a fármacos que potencialmente possam vir a apresentar problemas de biodisponibilidade [3,5].

Outro ponto importante será a determinação da constante de dissociação (pKa), uma vez que a solubilidade e a absorção do fármaco podem ser alteradas com a mudança de pH [3].

Para além da análise das características físico-químicas, é necessária fazer uma análise farmacotécnica, para perceber se os nossos materiais podem ser manipulados até à obtenção da forma farmacêutica sólida que pretendemos.

## **1.2. Características farmacotécnicas**

### **1.2.1. Classificação granulométrica dos pós por tamisação**

Uma das características que tem de ser avaliada é o tamanho das partículas constituintes dos pós. Segundo a Farmacopeia Portuguesa 9.0, a tenuidade dos pós pode ser expressa de acordo com os tamises usados. A classificação é feita da seguinte forma:

1. Pó grosso - pó em que, no mínimo, 95 por cento da massa do pó passa através de um tamis número 1400 e em que não mais que 40 por cento em massa passa através de um tamis 355.

2. Pó medianamente fino - pó em que, no mínimo, 95 por cento da massa do pó passa através de um tamis número 355 e em que não mais que 40 por cento em massa passa através de um tamis 180.
3. Pó fino - pó em que, no mínimo, 95 por cento da massa do pó passa através de um tamis número 180 e em que não mais que 40 por cento em massa passa através de um tamis 125.
4. Pó muito fino - pó em que, no mínimo, 95 por cento da massa do pó passa através de um tamis número 125 e em que não mais que 40 por cento em massa passa através de um tamis 90.

Quando um pó é caracterizado por um número de tamis, o tamis com o número correspondente tem de deixar passar, pelo menos, 97 por cento do pó. Por outro lado, se não for possível utilizar esta classificação, a ténuidade dos pós é expressa em percentagem ( $m/m$ ) de pó que atravessa o ou os tamises usados [6].

### **1.2.2. Superfície específica**

Outro método utilizado em farmacotecnia é o da superfície específica por permeabilidade ao ar. Este ensaio é utilizado para determinar a superfície específica, expressa em  $m^2/g$ , de pós secos cujo seu tamanho seja inferior à mais pequena abertura da malha dos tamises.

O aparelho utilizado neste método, uma célula de permeabilidade, contém um tubo cilíndrico, dentro do qual contém um disco perfurado e um pistão. Existe ainda um papel de filtro de bordos lisos e um manómetro para as medições das pressões.

Para a realização deste método é necessário iniciar com a secagem do pó e a sua passagem por um tamis apropriado, de forma a eliminar aglomerados que possam existir. A massa a utilizar no ensaio é calculada através de uma fórmula específica.

Após colocar o pó necessário no tubo cilíndrico, é necessário comprimir lentamente o mesmo com o pistão sem exercer movimentos de rotação. A pressão é mantida até que o pistão se encontre no máximo do seu percurso. Liga-se então a célula de permeabilidade ao manómetro, de modo a garantir estanquicidade. Os resultados da superfície específica são obtidos em função do tempo de escoamento contabilizado através do manómetro, utilizando uma fórmula específica para este método [6].

### 1.2.3. Volume aparente

Outra característica importante para as formas farmacêuticas sólidas e para os seus pós é a compactação. O ensaio do volume aparente destina-se assim a determinar, em condições definidas, os volumes aparentes antes (areado) e depois da compactação (batido), a capacidade de compactação e ainda as massas volúmicas aparentes dos sólidos divididos.

Desta forma, para a realização do método é utilizado um aparelho de compactação e uma proveta de 250 ml graduada. Coloca-se, sem compactar, 100,0 g da amostra. Lê-se o volume aparente do pó não compactado, com aproximação de 1 ml. Submete-se esse mesmo pó a 10, 500 e 1250 pancadas e lê-se os volumes aparentes correspondentes  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$ , com aproximação de 1 ml. Quando a diferença entre  $V_{500}$  e  $V_{1250}$  for superior a 2 ml efetuam-se mais 1250 pancadas. Os resultados podem ser expressos em:

1. Volumes aparentes: antes da compactação ( $V_0$  ml) ou depois da compactação ( $V_{1250}$  ml ou  $V_{2500}$  ml)
2. Capacidade de compactação: diferença  $V_{10}$  ml –  $V_{500}$  ml.
3. Massas volúmicas: massas volúmicas do produto em bruto  $m/V_0$  (grama por mililitro) e massa volúmica do produto reduzido  $m/V_{1250}$  ou  $m/V_{2500}$  (gramas por mililitro) [6].

#### 1.2.3.1. Índice de compressibilidade e Razão de Hausner

Nos últimos anos a determinação do Índice de compressibilidade (IC) ou da Razão de Hausner (RH) mostrou-se um método comum, simples e rápido de forma a prever as propriedades de escoamento de pós.

Tanto a RH como o IC são obtidos através de determinações sucessivas de volumes de pó antes e depois da sua compactação. Estes dois parâmetros são definidos segundo as seguintes equações:

$$\text{Índice de compressibilidade (\%)} = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (1)$$

onde  $V_0$  é o volume aparente areado (inicial) e  $V_f$  o volume aparente batido (final);

$$\text{Razão de Hausner} = \frac{D_f}{D_i} \quad (2)$$

onde  $D_f$  é a densidade aparente batida (final) e  $D_i$  é a densidade aparente areada (inicial).

A escala de capacidade de escoamento normalmente utilizada para estas duas grandezas encontra-se definida em literatura da seguinte forma (Tabela 1):

**Tabela 1.** Escala da capacidade de escoamento

<b>Índice de compressibilidade (%)</b>	<b>Capacidade de escoamento</b>	<b>Razão de Hausner</b>
1 – 10	Excelente	1,00 – 1,11
11 – 15	Boa	1,12 – 1,18
16 – 20	Aceitável	1,19 – 1,25
21 – 25	Fraca	1,26 – 1,34
26 – 31	Má	1,35 – 1,45
32 – 37	Muito má	1,46 – 1,59
>38	Péssima	> 1,60

Apesar de serem duas grandezas excelentes para a caracterização do escoamento de pós, tanto o Índice de compressibilidade como a Razão de Hausner não são propriedades intrínsecas do pó, uma vez que o seu valor irá depender da metodologia utilizada [6].

#### **1.2.4. Escoamento**

Uma das características mais importantes para a avaliação farmacotécnica das formas farmacêuticas sólidas é o seu escoamento. Devido à utilização cada vez maior de pós na indústria farmacêutica, foram sendo desenvolvidos uma grande diversidade de métodos para caracterizar a sua capacidade de escoamento. Esta diversidade de métodos é o resultado da complexidade do comportamento dos pós, existindo várias variáveis para tornar possível a caracterização das suas capacidades de escoamento.

Dentro dos métodos de caracterização mais frequentes e que se encontram na literatura temos:

1. Ângulo de repouso
2. Índice de compressibilidade ou Razão de Hausner
3. Velocidade de escoamento através de um orifício
4. Célula de escoamento

Uma normalização da metodologia de caracterização do escoamento seria ideal, mas apesar destes métodos serem de uma determinação simples, nenhum deles permite caracterizar completamente as múltiplas propriedades relacionadas com o escoamento que interessam à Indústria Farmacêutica. Um método único para determinar o escoamento necessitaria de ser prático, útil, reprodutível, sensível e fornecer resultados pertinentes e completos, daí utilizar-se comumente um conjunto de métodos normalizados para caracterizar diferentes aspetos das propriedades de escoamento [6].

#### 1.2.4.1. Ângulo de repouso

O ângulo de repouso é utilizado em várias áreas científicas para caracterizar as propriedades de escoamento dos sólidos e exprime as fricções interpartículas, ou a resistência ao movimento causada pelas interações interpartículas. As determinações do ângulo de repouso são muito dependentes do tipo de método usado.

O ângulo de repouso em escoamento é determinado deixando escoar de um recipiente um excesso de material colocado em cima de uma base de diâmetro fixo. A formação de um cone de pó sobre esta base permite então determinar o ângulo de repouso. O ângulo de repouso dinâmico é determinado através de um recipiente cilíndrico que é cheio de pó e colocado a rodar a uma velocidade definida. O ângulo de repouso dinâmico é o ângulo que forma o pó escoado com a horizontal.

Para a caracterização dos valores obtidos nos ângulos de repouso, a literatura encontra-se de acordo com a Classificação de Carr (Tabela 2) que demonstra a capacidade de escoamento com base nos ângulos de repouso correspondentes [6].

**Tabela 2.** Classificação de escoamento com base no ângulo de repouso

<b>Capacidade de escoamento</b>	<b>Ângulo de repouso (graus)</b>
Excelente	25 – 30
Boa	31 – 35
Aceitável (não necessita de ajuda)	36 – 40
Fraca (risco de blocagem)	41 – 45
Má (ajuda necessária por agitação ou vibração)	46 – 55
Muito má	56 – 65
Péssima	>66

Para a determinação do valor do ângulo de repouso, segundo o método recomendado, este terá de ser realizado sobre uma base fixa, com um bordo que permita a retenção de uma camada de pó. Também não devem existir quaisquer tipos de vibrações na base. É feita variar a altura do funil cuidadosamente para a formação do cone de pó simétrico. O ângulo de repouso é então calculado através da seguinte fórmula [6]:

$$tg(\alpha) = \frac{altura}{0,5 \times base} \quad (3)$$

#### **1.2.4.2. Escoamento através de um orifício**

A velocidade de escoamento de um material vai depender de vários fatores, sendo que alguns estão relacionados com a partícula e outros com o processo utilizado. O escoamento através de um orifício foi proposto como sendo uma das melhores formas de avaliar a capacidade de escoamento de pós. Apesar de sempre existir escoamento pulsátil, mesmo em materiais fluidos, é útil determinar o escoamento contínuo de um pó. As variações na velocidade de escoamento podem ser observadas ao esvaziar o recipiente. As equações empíricas descritas na literatura exprimem a relação entre a velocidade de escoamento e o diâmetro do orifício, a densidade das partículas e o seu tamanho. As desvantagens deste método centram-se no facto de apenas poder ser utilizado para materiais fluidos.

Para a determinação da velocidade de escoamento através de um orifício, estes são caracterizados em relação a três variáveis: o tipo de recipiente utilizado como contentor (que normalmente são cilindros ou tremonhas), o diâmetro e a forma do orifício, que também são fatores críticos na determinação da velocidade de escoamento e ainda o método de determinação utilizado. Este último poderá ser determinado em contínuo ou por intermédio de uma balança eletrónica com um sistema de registo, para ser possível obter resultados mais precisos.

O escoamento através de um orifício pode ser feito através da massa ou do volume. Não existe nenhum tipo de escala geral para a sua classificação uma vez que os resultados são muito dependentes do método de determinação utilizado [6].

#### **1.2.4.3. Célula de escoamento (ou de corte)**

O método da célula de escoamento tem vindo a ser muito utilizado em produtos farmacêuticos, nomeadamente para a avaliação mais completa e precisa das características de escoamento de pós. Este método permite a determinação de variados parâmetros,

principalmente os critérios de plasticidade, representado a relação tensão de corte-velocidade de escoamento, ângulo de fricção interno, limite elástico em meio não confinado, a resistência à tração e uma série de outros parâmetros daí derivados, tais como o coeficiente de escoamento.

Este método vai permitir a determinação do escoamento em função da carga de compactação e de outras condições do meio. Existem três tipos de células de escoamento: a célula cilíndrica, anular e plana. A primeira contém uma divisão que é horizontal e forma um plano de escoamento entre a parte inferior (que se encontra estacionária) e a parte superior que é móvel. É determinado a força necessária de escoamento ao movimentar a divisão superior. As células de escoamento anulares serão mais vantajosas em relação às anteriores uma vez que necessitam de uma menor quantidade de amostra. Apesar disso, esta não consegue assegurar a uniformidade de escoamento em toda a célula de corte. Por último, a célula de corte plana é composta por uma fina camada de pó que é colocada entre duas superfícies rugosas, sendo a inferior móvel.

Este método de caracterização de escoamento é bastante moroso e é necessário grandes quantidades de pó e um operador qualificado, não o tornando tão simples como outros métodos. Apesar disso, irá fornecer múltiplos dados, o que vai permitir uma caracterização muito eficaz do escoamento dos pós [6].



## **2. Objetivo**

Esta monografia tem como objetivo a revisão bibliográfica de todas as características farmacotécnicas que são utilizadas em formas farmacêuticas sólidas e a comprovação da sua importância para a caracterização e previsão feita a pós e granulados de forma a tirar o melhor partido na produção em Indústria Farmacêutica e garantir a sua qualidade, segurança e eficácia.

## **3. Materiais e métodos**

Esta monografia é constituída por uma revisão bibliográfica, no qual foram utilizados diferentes recursos online tal como Google scholar, e também bases de dados como o Pubmed, NCBI, b-on, Science Direct, ElSevier, SpringerLink, entre outros.

Também recorri a bibliografia, tal como a Farmacopeia Portuguesa 9.0 e alguns compêndios de Tecnologia Farmacêutica, de variados autores, tanto portugueses como estrangeiros.

Foram selecionados artigos e publicações com arbitragem científica. Os termos utilizados aquando desta pesquisa foram principalmente: escoamento, compressibilidade, tamisação de pós e Razão de Hausner. Estas palavras foram tanto pesquisadas em português como em inglês. Não existiu nenhuma restrição temporal, apesar de se ter dado sempre uma maior relevância aos artigos mais recentes.

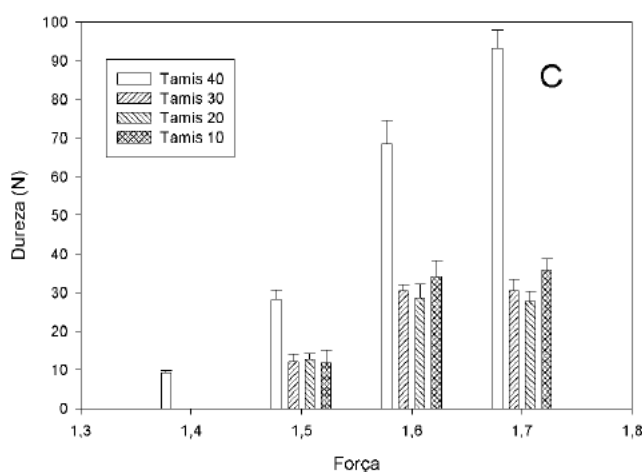
## 4. Características farmacotécnicas

### 4.1. Classificação granulométrica através da tamisação

A distribuição granulométrica é uma caracterização de tamanhos das partículas que desempenha um papel relevante na compreensão de determinados fenómenos que ocorrem com os pós e granulados em numerosos processos da Indústria Farmacêutica.

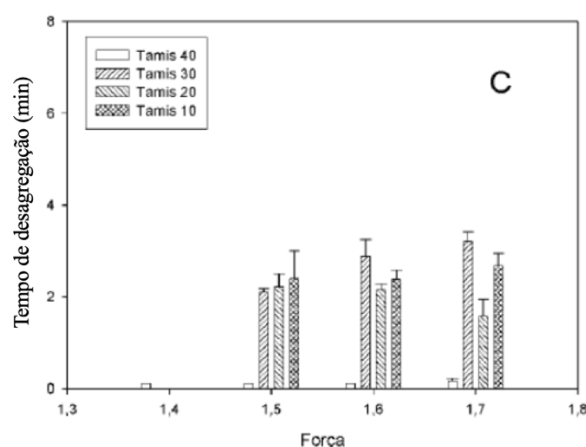
Os tamises são dos elementos mais antigos que existem para a separação de partículas sólidas por tamanhos [7]. A tamisação é um método de classificação de pós e de granulados. Para as partículas de baixo peso, a tamisação mecânica não é suficiente para realizar a passagem das partículas. Nestes casos, o mais apropriado será a utilização da tamisação por corrente forçada de ar, ou por ultrassons [6].

Um estudo realizado por *Cury e col., 2008*, [8] para avaliar a influência do tamanho das partículas de celulose nas características finais de um comprimido, realizou a medição da dureza e do tempo de desagregação destes. Para isto, produziu lotes com granulados de variados tamanhos, realizando a sua calibração através da tamisação. Por observação da Figura 1, os granulados que originaram comprimidos com maior dureza foram os que passaram o tamis 40, correspondendo, por isso, aos grânulos mais pequenos. A justificação encontrada para este facto foi a maior quantidade de ligações interpartículas, promovido pela maior área de superfície apresentada por estes grânulos, dando origem a comprimidos mais resistentes.



**Figura 1.** Relação da dureza com a força aplicada, dependendo do tamanho dos grânulos

Para além disso, também foi verificado que os tempos de desagregação eram inferiores quando os granulados tinham tamanhos menores (Figura 2) [8].



**Figura 2.** Relação do tempo de desagregação com a força aplicada, dependendo do tamanho dos grânulos

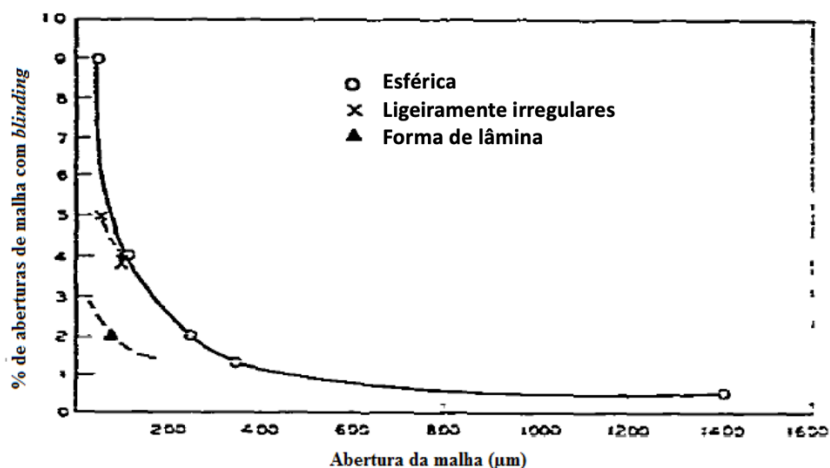
Noutro estudo realizado, *Roberts e col., 1968*, [9] estudaram como o tamanho e a forma das partículas influenciariam a tamisação. Os autores chegaram à conclusão que partículas com formas irregulares não ficavam presas na malha do tamis com tanta frequência como acontecia com partículas mais arredondadas. O processo de tamisação é caracterizado por três estados: tamisação, interrupção de passagem e passagem livre. Um pó que por exemplo exiba uma elevada fricção durante o processo de tamisação vai, provavelmente, demorar muito mais tempo a tamisar, que é o caso das partículas com formas mais irregulares. Na Tabela 3 é possível verificar que quanto mais esféricas são as partículas, maior é a taxa de tamisação conseguida.

**Tabela 3.** Relação entre a forma das partículas e o tempo da sua tamisação

Tipo de partícula	Abertura da malha	Taxa de tamisação (grama/segundo)
Esférica	270 - 325	20,0
Partículas ligeiramente irregulares	270 - 325	2,0
Forma de lâmina (muito irregulares)	270 - 325	0,3

Um grande problema encontrado foi o bloqueamento (*blinding*) da abertura da malha do tamis, que diminuiu tanto a eficácia do processo como aumentou os custos de reabilitação das malhas. [7,9]. Os autores obtiveram os resultados que se apresentam na Figura 3, onde é

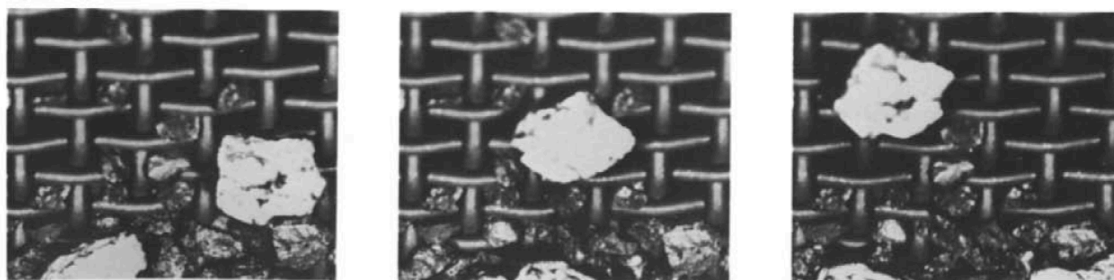
demonstrado que para partículas mais esféricas, o bloqueamento residual da abertura das malhas aumentava bastante quando estas eram inferiores a 100  $\mu\text{m}$ . Também para partículas inferiores a 100  $\mu\text{m}$ , quanto mais irregular fosse a forma, menor seria o bloqueamento das aberturas da malha, uma vez que estas partículas se encontram mais aptas a rodar e desencaixarem-se da abertura da malha, ao contrário das partículas redondas [9].



**Figura 3.** Comportamento dos vários tipos de partículas ao atravessar as malhas

*Liu, 2009*, [7] comparou a performance de uma tamisação numa coluna de tamises, estando o de maior malha no topo e ir diminuindo a sua abertura até ao tamis de base, tendo esse a menor abertura de malha, com uma tamisação reversa. A tamisação reversa, o autor caracterizou como sendo um procedimento pelo qual se iniciava a tamisação com a malha de menor abertura. Os resultados obtidos mostraram que para as partículas pequenas a massa que passava pela malha, aquando da tamisação reversa, era significativamente superior, mostrando uma maior eficiência. Isto pode ser explicado pelo processo de bloqueamento da abertura da malha que se torna mais evidente para partículas inferiores a 100  $\mu\text{m}$ .

De forma a desvendar uma forma de ultrapassar o bloqueamento da abertura de malha, *Standish, 1985*, [10] demonstrou o efeito das partículas de pó que eram de tamanho superior ao da abertura da malha do tamis. Concluiu que apesar de existir elevado bloqueamento quando fazia a tamisação de partículas de tamanho parecido ao da abertura da malha, este era diminuído quando existiam partículas de tamanho superior. Desta forma, consegue compreender-se como a tamisação inversa se torna mais eficaz do que a tamisação normal. Na Figura 4 pode verificar-se a importância das partículas de maior tamanho para desbloquear as partículas presas na malha [7,10].

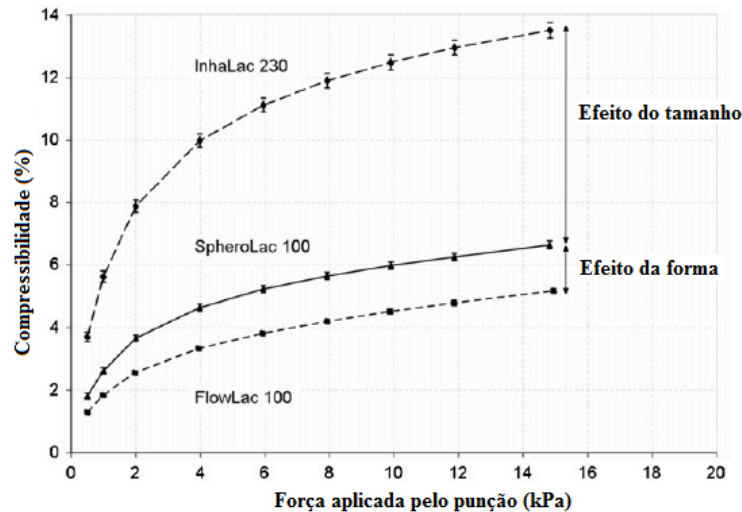


**Figura 4.** Comportamento das partículas de tamanho superior à malha durante a tamisação

## 4.2. Volume aparente

Em relação à compressibilidade de pós, para a realização de formas farmacêuticas sólidas, existem várias características que a podem modificar, tornando os pós com maior ou menor facilidade de compressão.

Num estudo, *Fu e col.*, 2012, [11] observaram de que forma a compressibilidade variava com o tamanho e a forma que partículas de lactose demonstravam nos pós. Os autores compararam três tipos de lactose. Duas que continham formas de partículas bastante semelhantes, SpheroLac® 100 e InhaLac® 230, sendo que a segunda tinha um tamanho bastante menor, e outro tipo de lactose com partículas mais esféricas denominada FlowLac® 100, de tamanho semelhante à SpheroLac® 100. De acordo com o gráfico obtido (Figura 5), é possível compreender que existe uma grande diferença na percentagem de compressão entre SpheroLac® 100 e InhaLac® 230 (cerca de 51%), tornando o escoamento melhor na primeira. Este facto pode ser explicado, uma vez que elevada compressibilidade pode estar relacionada com elevada coesividade dos pós (consequência das partículas serem pequenas). Comparando de seguida SpheroLac® 100 e FlowLac® 100, a primeira apresenta uma percentagem de compressibilidade superior, o que demonstra uma menor eficiência no empacotamento das partículas devido às suas formas irregulares. Assim sendo, e de acordo com os resultados obtidos, os autores concluíram que a forma esférica e o tamanho maior das partículas de lactose eram benéficas para uma compressibilidade melhor, e consequentemente, melhor escoamento.



**Figura 5.** Comparação da compressibilidade das lactoses

Outros autores, *Horio e col., 2014*, [12] relativamente à forma, demonstraram que as partículas de celulose microcristalina menos esféricas possuíam uma menor compressibilidade, concluindo que a forma esférica era determinante nesta característica. *Freeman, 2007*, [13] também demonstrou que partículas mais alongadas comprimem mais facilmente do que partículas mais finas, devido ao menor aprisionamento de ar. *Rasenack e col, 2002*, [14] estudaram o efeito das várias formas de cristais de ibuprofeno sobre o escoamento e a compactação. Demonstraram uma melhoria na densificação dos pós analisados através do uso de organizações cristalinas em forma de placa.

O revestimento de pós também é um processo que pode melhorar a sua compactação. Desta forma, e para comprovar este facto *Shi e col., 2011*, [15] realizaram um estudo em que verificaram uma melhoria na compressibilidade depois dos pós em estudo terem sido revestidos.

Uma outra característica importante nas propriedades dos pós é a coesão das suas partículas. Em estudos realizados foi demonstrado que os grânulos coesos eram mais prováveis de conter mais ar entre partículas, levando a maiores índices de compressibilidade e de Razões de Hausner [16].

Desta forma, é fácil compreender a estreita relação que a compressibilidade tem com o escoamento e a sua importância ao nível da construção de boas formulações de formas farmacêuticas sólidas.

### 4.3. Escoamento de pós

O tamanho e a forma das partículas encontram-se entre as características mais importantes do escoamento de pós [16]. Através do Índice de Carr é possível caracterizar o escoamento de vários tipos de pós. Se um pó criar aglomerados durante o processo de secagem em leito fluidizado, os agregados podem ser transferidos para o produto final, obtendo-se assim um produto que não é homogêneo e com uma aparência desigual. Desta forma, entende-se que um bom escoamento do pó é necessário no processo de mistura, para garantir uma distribuição equilibrada [17]. Isto foi verificado por *Guo e col., 2011*, [18] que concluíram que ao variarem o tamanho das partículas na mistura poderia levar a uma diminuição do escoamento para a cavidade da matriz e ainda levar à segregação das partículas após o enchimento do tambor. Todas estas hipóteses foram realizadas computacionalmente.

Para além deste, ao longo dos anos foram realizados vários estudos, utilizando diferentes métodos de caracterização de escoamento, de maneira a verificar como o tamanho e a forma afetavam o escoamento.

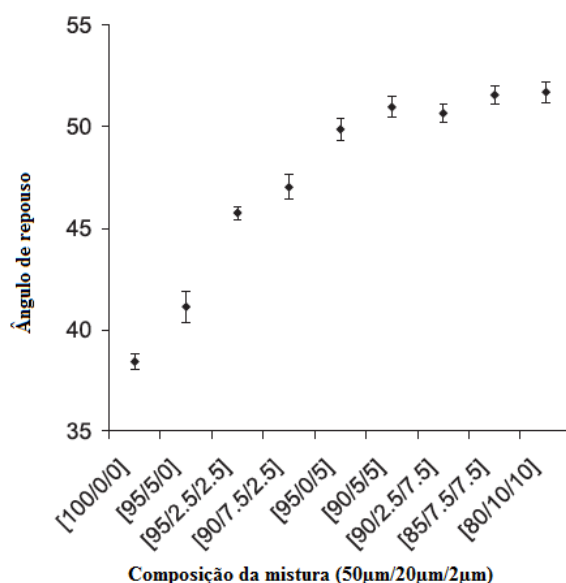
#### 4.3.1. Ângulo de repouso, Razão de Hausner e Índice de Compressibilidade

Uma característica que é intrínseca a qualquer tipo de pó é a sua resistência a um qualquer movimento entre partículas que o constituem, aquando sujeitas a forças externas. Esta característica é caracterizada como fricção interpartículas, pelo qual o ângulo de repouso é uma manifestação. Desta forma, o cálculo desta grandeza torna-se bastante atraente de forma a prever o escoamento de um certo produto [19].

*Kaerger e col., 2004*, [20] realizaram um estudo com o objetivo de entender de que forma o tamanho das partículas de pó iriam afetar o seu escoamento durante um processo de produção farmacêutica. Para isto realizaram, através do cálculo do ângulo de repouso, uma comparação entre partículas de paracetamol em forma esférica (preparadas por cristalização ultrassónica) e partículas micronizadas. Os resultados que obtiveram mostraram que os índices de Carr (valores de ângulo de repouso) eram inferiores em partículas esféricas e que estas também tinham melhores características de compactação, tendo assim um melhor escoamento.

Num outro estudo, *Thalberg e col., 2004*, [21] demonstraram que todas as diminuições das capacidades de escoamento, resultantes das formas e tamanhos diferenciados dos pós, são acompanhados por um aumento do ângulo de repouso. Esta afirmação é verificada pelo

estudo que realizaram com pós de lactose para inalação com variados tamanhos, nos quais foram medidos o ângulo de repouso e a Razão de Hausner. Compararam pós com 50, 20 e 2  $\mu\text{m}$  e obtiveram os resultados apresentados na Figura 6.



**Figura 6.** Comparação de ângulos de repouso de misturas de pós diferentes

Como é possível verifica pelo gráfico obtido, os autores concluíram que partículas micronizadas (2  $\mu\text{m}$ ) têm um efeito negativo no escoamento, muito provavelmente devido ao seu poder de coesão maior, aumentando assim consequentemente o ângulo de repouso [21].

Este efeito de coesão é apresentado por *Lumay e col., 2012*, [22] onde estudam, através do ângulo de repouso, Razão de Hausner e índice de compressibilidade, de que forma o escoamento modifica quando diminuimos o tamanho das partículas. Provaram que a coesão entre as partículas torna-se mais importante quando o diâmetro se torna inferior a 50 $\mu\text{m}$ . As partículas mais pequenas conseguiam aderir às partículas maiores formando pontes de coesão através de ligações por forças *van der Waals* e forças magnéticas do tipo dipolo-dipolo. Assim, partículas mais pequenas mostraram maior coesividade e, consequentemente, menor capacidade de escoamento. Já quando o diâmetro das partículas era superior a 50 $\mu\text{m}$ , seria a sua forma o fator mais relevante para caracterizar o escoamento.

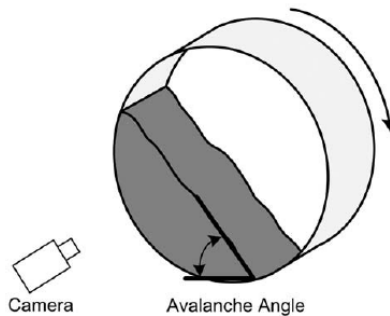
Outro tipo de técnicas menos convencionais na literatura, mas muito utilizadas hoje em dia por investigadores é o cálculo do ângulo de avalanche. *Tay e col., 2017*, [23] realizaram uma investigação com vários tipos de lactose comercializadas para verificar a relação deste parâmetro com o ângulo de repouso. O uso de um tambor em movimento é utilizado para formar a avalanche e assim verificar o escoamento do pó. Os autores chegaram à conclusão



que existia uma boa correlação com os resultados obtidos entre o cálculo do ângulo de repouso e do ângulo de avalanche. Para lactoses menos coesas, a tendência era de formar uma avalanche menor que em lactoses mais coesas. Desta forma, a avalanche torna-se um bom preditor do escoamento.

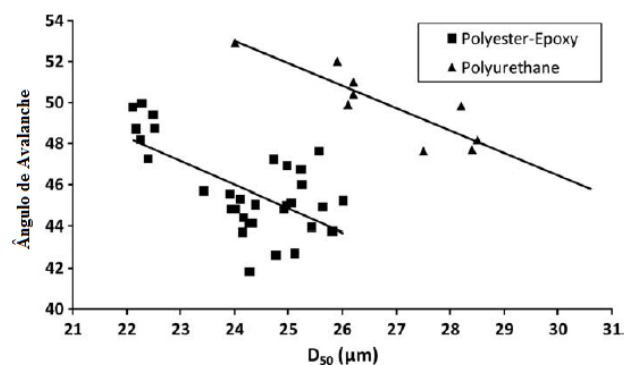
#### 4.3.2. Ângulo de avalanche

De forma a caracterizar as partículas de pós e o seu escoamento, *Krantz e col., 2009*, [17] utilizou o ângulo de repouso e o ângulo de avalanche como principais métodos de caracterização. Uma esquematização do procedimento de medição do ângulo de avalanche encontra-se na Figura 7, onde o tambor giratório irá forçar à criação de avalanches.

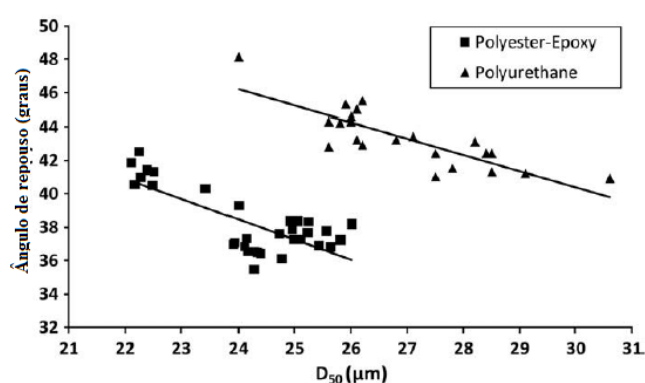


**Figura 7.** Esquematização do ângulo de avalanche

Este estudo concluiu que o tamanho das partículas poderia não ser assim tão linear relativamente à melhoria ou não do escoamento. A redução de partículas demasiado grandes aumentaria o *bed expansion ratio* (BER), o que significaria um melhor escoamento uma vez que o pó apresenta uma maior área de superfície específica, aumentando as *drag forces*. Mas isto deixa de ser verdade em pós com diâmetros muito pequenos (os autores consideraram 30  $\mu\text{m}$ ), onde estas apresentam valores de BER baixos. Estes resultados podem ser verificados nas Figuras 8 e 9, onde se demonstra que ao diminuir o tamanho das partículas inferiores a 30  $\mu\text{m}$ , o ângulo de avalanche e repouso aumentam consideravelmente [17].



**Figura 8.** Resultados do cálculo de ângulo de avalanche



**Figura 9.** Resultados do cálculo de ângulo de repouso

Numa outra investigação, *Rasenack e col., 2002*, [14] realizaram a comparação de partículas de fármacos analgésicos, como o ibuprofeno, de forma a melhorar a sua produção e obter um hábito cristalino que formasse compactos estáveis, bom escoamento e baixa tendência para se agarrar ao punção. Para a caracterização do escoamento foi calculado o ângulo de avalanche. Os resultados demonstraram que os hábitos cristalinos de ibuprofeno em forma de discos apresentavam um melhor escoamento do que hábitos cristalinos em forma de agulha (que eram mais coesos).

De forma a comparar não só o tamanho, mas também a forma das partículas de pó com o seu escoamento, *Goh e col., 2018*, [16] realizaram testes onde não só foi calculado o ângulo de avalanche, como foi realizado o teste da célula de escoamento (ou de corte), onde determinaram fatores como a coesão e o ângulo interno de fricção das partículas. Concluíram que as partículas demasiado pequenas seriam mais coesas, o que alteraria bastante a capacidade de escoamento. Por outro lado, quanto mais redondas fossem, mais o seu escoamento melhorava.

#### 4.3.3. Célula de escoamento

Da mesma forma que o trabalho anterior, também *Hou e col., 2007*, [24] estudaram de que maneira a forma das partículas influenciava o escoamento através de uma célula de escoamento. Comprovou que partículas muito pequenas tinham um pior escoamento e depois estudou a sua forma. Para isso foram utilizados vários tipos de celulose microcristalina: Avicel®, com partículas mais alongadas, e Celphere®, em que na sua constituição existiam partículas mais esféricas. Os resultados encontram-se na Figura 10, em que  $f_c$  demonstra as forças criadas aquando da compressão na célula de escoamento.

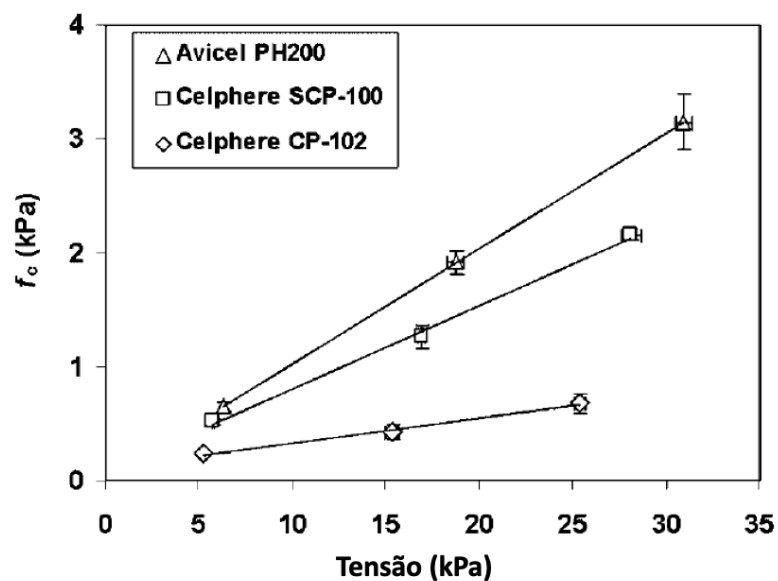


Figura 10. Valores de compressão obtidos na célula de escoamento

Quanto maior a força, sugere um maior número de interações partícula-partícula mais fortes, tendo um pior escoamento. Assim sendo, no gráfico é comparado  $f_c$  com a tensão colocada na célula de escoamento. Observamos que o pó com partículas redondas obtém um  $f_c$  menor, o que significa um melhor escoamento [24].

#### 4.3.4. Escoamento por orifício

Outra característica relacionada com o escoamento é a segregação de partículas de pó durante o seu escoamento. Para este problema *Ketterhagen e col., 2007*, [25] estudaram de que forma a segregação iria afetar o escoamento de uma mistura através de um orifício. Este método foi realizado através de uma simulação: Método de elemento discreto (DEM). Nas simulações realizadas observaram que camadas de partículas muito finas iriam afetar significativamente a segregação de uma mistura de pós durante a sua descarga através de um

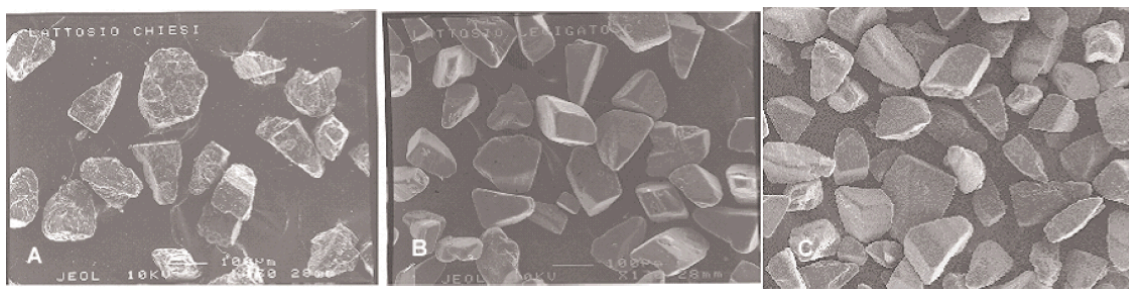
funil. Factos que são corroborados por outros autores, onde se concluiu que durante a descarga da mistura primeiro saíam as partículas mais pequenas e só depois a porção de partículas maiores. Desta forma, estas segregações vão influenciar bastante o escoamento e tornar a mistura de pó pouco homogénea.

Outro estudo utilizando o mesmo simulador DEM foi realizado por *Cleary e col., 2002*, [26] de forma a estudar o escoamento através do orifício de partículas arredondadas e alongadas. Nesta investigação os autores demonstraram que partículas com formas mais irregulares (alongadas e angulares) diminuem a capacidade de escoamento em cerca de 30% comparando com partículas esféricas.

Desta forma, conseguimos entender que uma característica importante na caracterização do escoamento é a morfologia. Dentro deste tema, a rugosidade que as partículas podem apresentar, aumenta a distância de contacto entre elas, diminuindo também a sua área de contacto [27]. Neste seguimento, um estudo feito por *Karner e col., 2014*, [28] demonstraram uma diminuição na homogeneização de uma mistura de pós com partículas de manitol rugoso quando comparada com uma mistura contendo partículas de manitol liso.

De uma forma geral, um aumento na rugosidade das partículas tem sido associada a uma diminuição da coesão entre elas e, consequentemente, ao aumento das suas características de escoamento. Este último ponto leva-nos então ao revestimento de pós. O revestimento de pós na Indústria Farmacêutica tem vindo a ser cada vez mais utilizado nos últimos anos, principalmente em partículas de tamanho mais pequeno [17]. Existem vários estudos que reportam uma melhoria no escoamento de pós ao alisar a superfície das partículas rugosas através da utilização de uma técnica de revestimento. A melhoria no escoamento é assim atribuída à diminuição do bloqueio mecânico e da fricção interpartículas. [29,30]

Um estudo para comprovar este facto foi feito por *Ferrari e col., 2005*, [29] onde utilizaram lactose monohidratada. Utilizaram o método de escoamento através de um orifício e ainda calcularam o índice de compressibilidade. Compararam as partículas de lactose sem estarem modificadas, em que estas se encontravam rugosas e partículas em que a sua superfície foi alisada (Figura 11). Também realizaram o revestimento das mesmas mais tarde com estearato de magnésio.



**Figura 11.** Vários tipos de lactose utilizadas em estudo. A-Lactose original B-Lactose alisada C-Lactose revestida

Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 4. Os valores de escoamento aumentaram significativamente, comparando as partículas de pó lisas com as originais. Já quando se realizou o revestimento com estearato de magnésio, estes valores eram ainda superiores. Nesta linha de pensamento, os autores concluíram que esta pode ser uma vantagem em várias utilizações na Indústria Farmacêutica [29].

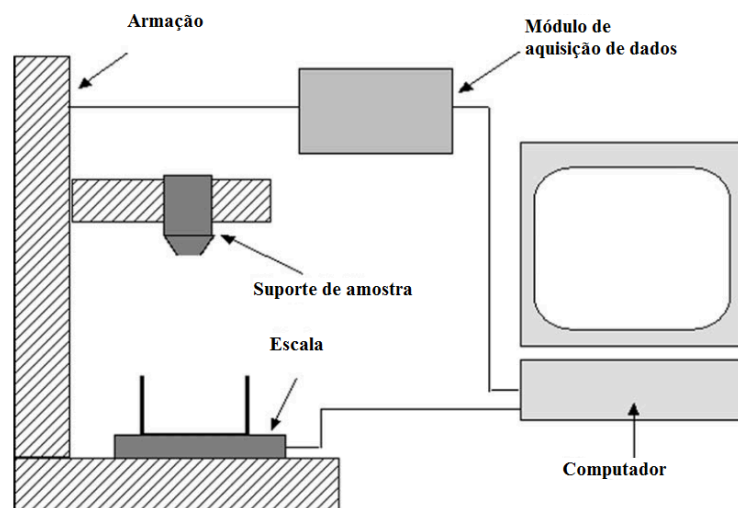
**Tabela 4.** Relação entre o tipo de partículas e o escoamento

<b>Tipo de partícula</b>	<b>Índice de Carr (%)</b>	<b>Escoamento (grama/segundo)</b>
Original	10,9	0,95
Lisa	8,8	1,24
Revestida com Estearato de Magnésio	8,4	1,37

#### 4.3.5. Outros métodos

De forma a melhorar o escoamento em pó de ibuprofeno, *Genina e col., 2010*, [30] realizaram um estudo em que colocou partículas deste fármaco em processos de revestimento com polímeros na superfície do pó, produzindo assim um revestimento hidrofílico.

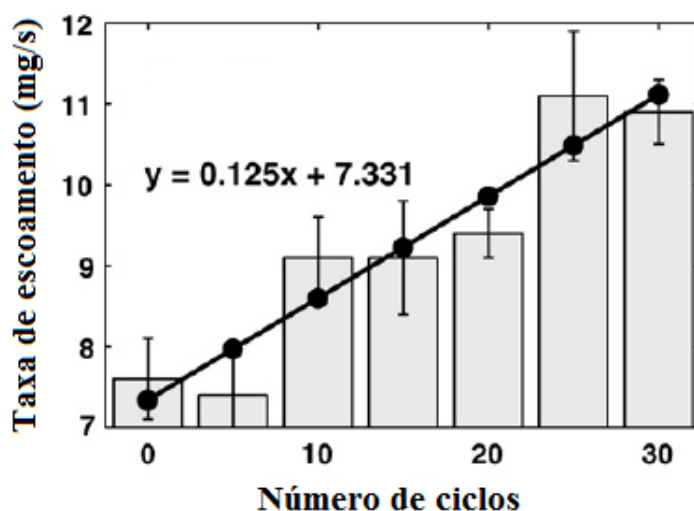
A medição dos resultados do escoamento foi realizado através de um método desenvolvido por *Seppälä e col., 2010*, [31] em que o seu objetivo era produzir um método de teste que fosse rápido, mesmo para pós com características coesivas e numa escala pequena (usando apenas 1-2g de substância). O esquema do novo método encontra-se na Figura 12.



**Figura 12.** Esquema do método desenvolvido pelos autores

Neste método, o suporte da amostra vai movimentar-se verticalmente, fazendo com que o pó escoe através do orifício. Com a ligação direta ao computador é possível o cálculo imediato do escoamento e ainda investigar outros parâmetros [31].

Os resultado obtidos na investigação de *Genina e col., 2010*, [30] sobre revestimento foram os esperados. Existiu uma diminuição das interligações entre partículas revestidas pelos polímeros e um alisamento das suas superfícies, aumentando o seu escoamento. O gráfico da Figura 13 demonstra os resultados obtidos ao longo do número de ciclos de revestimento que foram realizados.



**Figura 13.** Relação da taxa de escoamento com os ciclos de revestimento

Estes valores foram explicados com a diminuição das interações eletrostáticas e a diminuição das forças de coesão do ibuprofeno hidrofóbico [30].

#### **4.3.6. Outros parâmetros**

Em relação a outras substâncias, *Meyer e col., 2004*, [32] descrevem que o uso de deslizantes ajuda no comportamento de escoamento de pós de amido de milho, que eram inicialmente coesos, criando uma película superficial que diminui as interações interpartículas, melhorando assim o escoamento.

## **5. Conclusão**

As formas farmacêuticas sólidas, sendo as mais utilizadas na terapia humana e animal, têm de sofrer processos de fabrico que sejam fáceis, rápidos e seguros. Para que existam todas estas características é necessário que o formulador conheça muito bem o tipo de substâncias com que está a trabalhar.

Na pré-formulação é crucial o conhecimento profundo das propriedades da substância ativa e dos excipientes a utilizar na formulação da forma farmacêutica sólida. Para além das características físico-químicas, é imprescindível o conhecimento das características farmacotécnicas para a manipulação de formulações nas várias fases de produção (operações unitárias).

A forma, o tamanho e o comportamento reológico dos pós são os fatores que mais influenciam estas propriedades.

Uma grande evolução ocorreu nos métodos farmacotécnicos utilizados, tendo-se começado pelo simples método de tamisação para separar tamanhos de partículas para hoje em dia se utilizarem métodos computadorizados que medem vários parâmetro ao mesmo tempo e com uma quantidade de amostra muito pequena.

Em forma de conclusão, as características farmacotécnicas estarão sempre em desenvolvimento, não com o aparecimento de novos parâmetros, mas sim de novos métodos de medição dos parâmetros, cada vez mais precisos, mais rápidos e com menos quantidade de amostra necessária para a avaliação.

## 6. Bibliografia

1. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto.
2. Formas Farmacêuticas. In: Farmacopeia Portuguesa 90. 2008.
3. Lachman L, A. Lieberman H, L. Kanig J. Teoria e prática na Indústria Farmacêutica. 1ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
4. Gad SC. Pharmaceutical Manufacturing Handbook - Production and Processes. 1ª edição. Cary, North Carolina: Wiley-Interscience; 2008.
5. Prista LN, Alves AC, Morgado RMR. Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica. 3ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1990.
6. Métodos Analíticos. In: Farmacopeia Portuguesa 90. 2008.
7. Liu KS. Some factors affecting sieving performance and efficiency. Powder Technol. 2009;193(2):208–13.
8. Cury BSF, Silva NP, Castro AD. Influência das propriedades de granulados de celulose nas características físicas dos comprimidos. Rev Ciencias Farm Basica e Apl. 2008;29(1):37–44.
9. Roberts TA, Beddow JK. Some Effects of Particle Shape and Size upon Blinding During Sieving. Powder Technol. 1968;2(January):121–4.
10. Standish N. The Kinetics of batch sieving. Powder Technol. 1985;41(1):57–67.
11. Fu X, Huck D, Makein L, Armstrong B, Willen U, Freeman T. Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. Particuology. 2012;10(2):203–8.
12. Horio T, Yasuda M, Matsusaka S. Effect of particle shape on powder flowability of microcrystalline cellulose as determined using the vibration shear tube method. Int J Pharm. 2014;473(1–2):572–8.
13. Freeman R. Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders - A comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell. Powder Technol. 2007;174(1–2):25–33.
14. Rasenack N, Mu BW, Kiel D. Crystal habit and tableting behavior of paracetamol and Ibuprofen. 2002;244:45–57.



15. Shi L, Sun CC. Overcoming poor tabletability of pharmaceutical crystals by surface modification. 2011;28(12):3248–55.
16. Goh HP, Heng PWS, Liew CV. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *Int J Pharm* [Internet]. 2018;547(1–2):133–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.059>
17. Krantz M, Zhang H, Zhu J. Characterization of powder flow: Static and dynamic testing. *Powder Technol*. 2009;194(3):239–45.
18. Guo Y, Wu CY, Kafui KD, Thornton C. 3D DEM/CFD analysis of size-induced segregation during die filling. *Powder Technol*. 2011;206(1–2):177–88.
19. Train D. Some Aspects of the Property of Angle of Repose of Powders. *J Pharm Pharmacol*. 1958;10(1 S):127T-135T.
20. Kaerger JS, Edge S, Price R. Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. *Eur J Pharm Sci*. 2004;22(2–3):173–9.
21. Thalberg K, Lindholm D, Axelsson A. Comparison of different flowability tests for powders for inhalation. *Powder Technol*. 2004;146(3):206–13.
22. Lumay G, Boschini F, Traina K, Bontempi S, Remy JC, Cloots R, et al. Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder Technol*. 2012;224:19–27.
23. Tay JYS, Liew CV, Heng PWS. Powder Flow Testing: Judicious Choice of Test Methods. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(5):1843–54.
24. Hou H, Sun CC. Quantifying Effects of Particulate Properties on Powder Flow Properties Using a Ring Shear Tester. *J Pharm Sci*. 2007;97(9):4030–9.
25. Ketterhagen WR, Curtis JS, Wassgren CR, Kong A, Narayan PJ, Hancock BC. Granular segregation in discharging cylindrical hoppers: A discrete element and experimental study. *Chem Eng Sci*. 2007;62(22):6423–39.
26. Cleary PW, Sawley ML. DEM modelling of industrial granular flows: 3D case studies and the effect of particle shape on hopper discharge. *Appl Math Model*. 2002;26(2):89–111.
27. Shah U V., Karde V, Ghoroi C, Heng JYY. Influence of particle properties on powder bulk behaviour and processability. *Int J Pharm* [Internet]. 2017;518(1–2):138–54.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.045>

28. Karner S, Maier M, Littringer E, Urbanetz NA. Surface roughness effects on the tribo-charging and mixing homogeneity of adhesive mixtures used in dry powder inhalers. *Powder Technol* [Internet]. 2014;264:544–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2014.03.040>
29. Ferrari F, Cocconi D, Bettini R, Giordano F, Santi P, Tobyn M, et al. The surface roughness of lactose particles can be modulated by wet-smoothing using a high-shear mixer. *AAPS PharmSciTech*. 2005;5(4):69–74.
30. Genina N, Räikkönen H, Ehlers H, Heinämäki J, Veski P, Yliruusi J. Thin-coating as an alternative approach to improve flow properties of ibuprofen powder. *Int J Pharm*. 2010;387(1–2):65–70.
31. Seppälä K, Heinämäki J, Hatara J, Seppälä L, Yliruusi J. Development of a new method to get a reliable powder flow characteristics using only 1 to 2 g of powder. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(1):402–8.
32. Meyer K, Zimmermann I. Effect of glidants in binary powder mixtures. *Powder Technol*. 2004;139(1):40–54.